

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**Visión general de la
Química Bioinorgánica**

Trabajo monográfico de actualización



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

Que para obtener el título de

QUÍMICA

Presenta

Mónica Edith Olson Ramos.

México, D. F., septiembre del 2002.



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. Hugo Torrens Miquel

VOCAL: Dra. Laura María Gasque Silva

SECRETARIO: Dr. Plinio Jesús Sosa Fernández

1° SUPLENTE: Dra. Silvia Elena Castillo Blum

2° SUPLENTE: Dra. Erika Martín Arrieta

El tema se desarrolló en: Cubículo 304 bis, Edificio B
Departamento de Química Inorgánica y Nuclear.
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Nombre del asesor: Dr. Plinio Jesús Sosa Fernández

Nombre de la sustentante: Mónica Edith Olson Ramos



Dedicatoria

Dedico con todo mi cariño y agradecimiento este trabajo quienes siempre me han apoyado en todos mis proyectos.

A Imelda

A Leopoldo

A Héctor y Luis

A Paulino y Gloria

y a todos aquéllos que no mencioné, pero que no olvido

**¡Muchas gracias por la vida, las oportunidades,
los sacrificios y las prioridades!**



INDICE

	<i>Sección</i>	<i>Página</i>
Dedicatoria		2
Índice		3
Resumen-Química Bioinorgánica		4
Introducción		5
Objetivos		6
Definición		7
Compendio de artículos		9
Principios de Bioinorgánica		10
Hierro frente a cobre		12
Singularidad del Zinc como bioelemento		17
¿Por qué Calcio?		19
Bio mineralización		21
Radicales libres y metales en biología		27
Toxicidad de metales pesados y defensa biológica		30
CO, NO, N ₂ , O ₂ – su química bioinorgánica		39
La manifestación de la presión evolutiva en la química bioinorgánica		46
Discusión		50
Conclusiones		51
Referencias bibliográficas		52

RESUMEN



RESUMEN

“Visión general de la Química Bioinorgánica”

En este trabajo se revisan los principios básicos de la Química Bioinorgánica y se intenta mostrar su utilidad en la enseñanza y en la divulgación de esta hermosa disciplina.

La presentación del proyecto se llevará a cabo en una página web, utilizándose un software de diseño gráfico para formar una página sencilla y atractiva, que permita divulgar este tema ampliamente. La dirección de la página es <http://www.avantel.net/~olson/index.html>

INTRODUCCIÓN

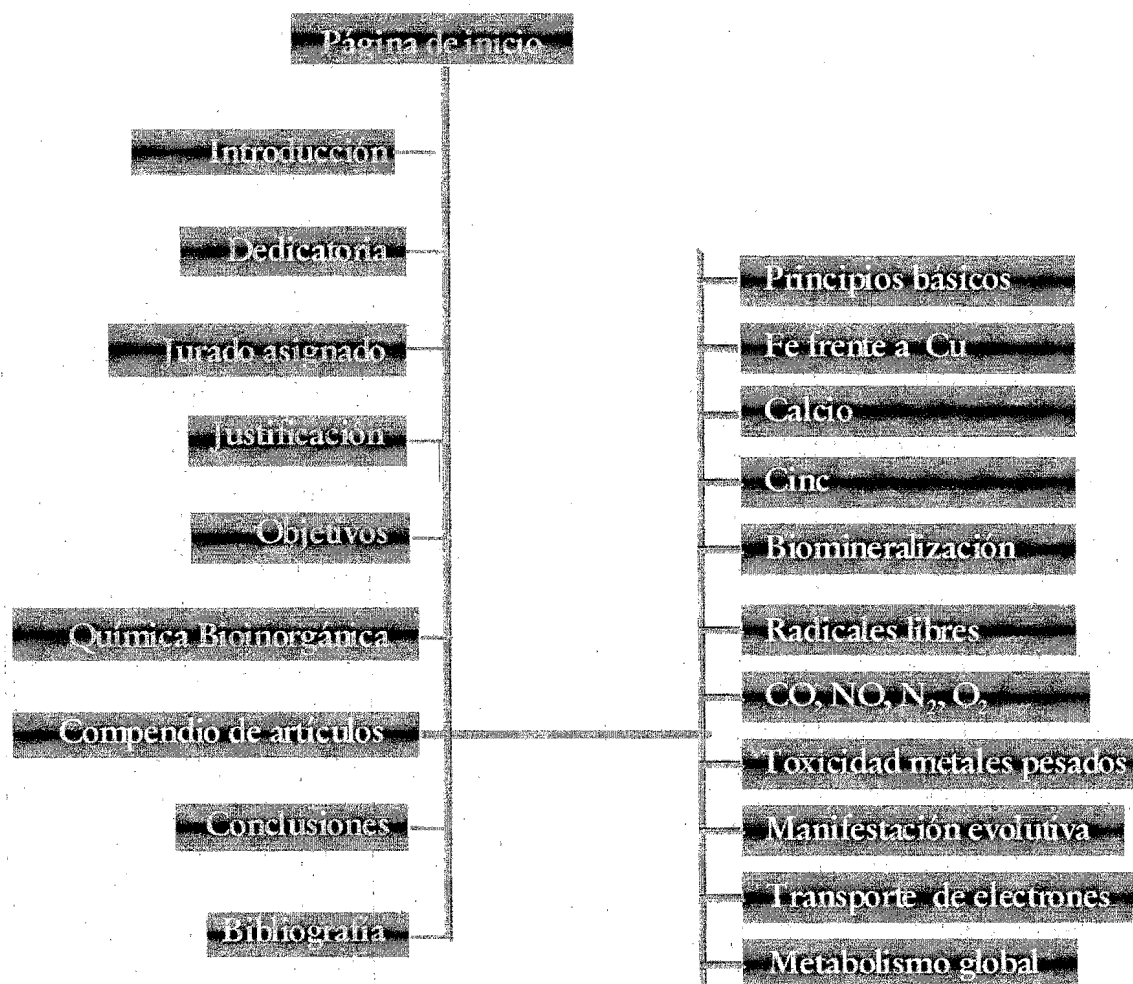


INTRODUCCIÓN

Página Web de la Química Bioinorgánica

Este es un proyecto de divulgación del conocimiento, en el área de Química Inorgánica, un intento por acercar a las personas interesadas en conocer los principios básicos de la bioinorgánica.

La estructura de la página web se presenta de manera sencilla y clara para el acceso a cada tópico. A continuación se muestra su lógica estructural:



OBJETIVOS



OBJETIVOS

Objetivos generales.

1. Revisar los principios básicos de la Química Bioinorgánica propuestos por Ei-Ichiro Ochiai en una serie de artículos publicados en *Journal of Chemical Education* entre los años 1972 y 1979
2. Discutir su posible utilidad tanto en la enseñanza como en la divulgación de la Química Bioinorgánica.

**QUÍMICA
BIOINORGÁNICA**



DEFINICIÓN¹

La **Química Bioinorgánica** es la ciencia que estudia el papel de las sustancias inorgánicas (de los *complejos metálicos* especialmente) en sistemas biológicos. Por ejemplo, la hemoglobina (proteína que promueve el transporte de oxígeno para las células) depende fundamentalmente de una molécula relativamente pequeña, llamada *hemo*, que está estructurada alrededor de un átomo de hierro. Por tanto, el estudio de la estructura y del mecanismo del grupo hemo es uno de los objetivos típicos de la química bioinorgánica.

Existen muchos otros ejemplos, tales como:

- Las superóxido-dismutasas, que eliminan radicales libres generados en el metabolismo, y que dependen de átomos de cobre y cinc.
- Las hemocianinas, que hacen las veces de la hemoglobina (es decir, transportan oxígeno) en los artrópodos y moluscos, y que dependen también de átomos de cobre.
- La vitamina B₁₂, único caso de importancia biológica del cobalto, es una molécula de naturaleza organometálica (es decir, que contiene una unión metal-carbono).
- Las clorofilas, que dependen de átomos de magnesio y son estructuralmente muy semejantes a nuestra hemoglobina.

La Química Bioinorgánica es un fantástico híbrido entre la química variada y colorida de los metales y la fascinante química de la vida.

Es una parte de la química relativamente nueva como área de investigación, ya que encontramos los artículos más antiguos fechados en los años 1960. El énfasis, para algunos autores, se pone en la química inorgánica de los sistemas biológicos, mientras que para otros, en la bioquímica de los compuestos inorgánicos. Sin embargo, la diferencia es muy sutil, dependiendo del uso que uno arbitrariamente seleccione. Los científicos ingleses prefieren llamarle “Bioquímica Inorgánica”, mientras que la mayoría de los químicos utilizan “Química Bioinorgánica”

¹ <http://www.geocities.com/CapeCanaveral/Lab/1615/Bioinorg.htm>



La química bioinorgánica ha crecido tanto que una revisión exhaustiva del campo de estudio resulta prácticamente imposible. Por eso, los autores de libros de texto seleccionan los temas a ser cubiertos, generando un libro con lo más representativo de la disciplina.

En este trabajo seleccionamos, como un ejemplo de lo que es la bioinorgánica, los temas publicados por Ochiai y su grupo entre 1972 y 1999, tanto por la sencillez con la que los trata como por la bella síntesis conceptual que logra acerca de la Bioquímica Inorgánica. Estos temas son los siguientes:

- Fundamentos de Bioquímica Inorgánica
- Transporte y almacenamiento
- Metaloproteínas y metaloenzimas
 - (I) Acarreadores de oxígeno e hidrolasas
- Metaloproteínas y metaloenzimas:
 - (II) Química redox
- Metales alcalinos y alcalinotérreos.
- Metales en la regulación de eventos bioquímicos
- Toxicidad celular y quimioterapéutica
- Complejos metálicos como prueba de estructura y reactividad

**COMPENDIO DE
ARTÍCULOS DEL PROFR.
DR. E-ICHIRO OCHIAI**



COMPENDIO DE ARTÍCULOS DEL PROFR. DR. E-ICHIRO OCHIAI

El Dr. Ochiai obtuvo sus grados de licenciatura, maestría y doctorado en la Universidad de Tokio, Japón. Condujo una investigación post-doctoral en la Universidad Estatal de Ohio, enseñó en la Universidad de Tokio y en la Universidad de Columbia Británica, y fue un visitante escolar en la Universidad de Maryland antes de llegar a Juniata como profesor asociado en 1981. Ha sido profesor visitante en las Universidades de Umea, Suecia y Toronto, Canadá.²

Los artículos publicados por el Dr. Ochiai están divididos por temas de la siguiente manera:

- I.- Principios de química bioinorgánica.
- II.- Hierro frente a cobre.
- III.- Singularidad del cinc como bioelemento
- IV.- Calcio
- V.- Biomineralización
- VI.-Radicales libres y metales en biología.
- VII.-Toxicidad de metales pesados y defensa biológica
- VII.-CO, NO, N₂ y O₂ – Su química bioinorgánica.
- VIII.- La manifestación evolutiva en la química bioinorgánica

² <http://faculty.juniata.edu/ochiai/>

(I)
PRINCIPIOS DE
QUÍMICA
BIOINORGÁNICA



PRINCIPIOS DE QUÍMICA BIOINORGÁNICA.³

Los compuestos bioinorgánicos se clasifican según su función en el organismo donde se encuentren como:

- Estructural
- Acarreamiento y transporte de electrones y oxígeno
- Actividad catalítica en reacciones rédox.
- Actividad catalítica en reacciones ácido-base y otras.

El estudio de los fenómenos bioinorgánicos se realiza sistemáticamente tomando en cuenta las siguientes reglas propuestas:

Reglas:

1) Regla de la *Abundancia*.-

Dice: "Cuando una función puede ser llevada a cabo por 2 ó más entidades, los organismos pueden utilizar el más abundante y disponible de inmediato."

- Los elementos de masa molar menor a 34 g/mol (elementos llamados "ligeros"), son más abundantes
- El yodo y molibdeno se encuentran en concentraciones muy altas.
- En general, el agua de mar tiene concentraciones del siguiente modo:

$[Zn] = [Fe] = 2[Cu] = [MoO_4^{2-}]$

- El Zn, Cu, Fe y Mo son los 4 elementos más encontrados en los sitios activos de las enzimas.
- El Na y el K son los elementos que controlan el balance iónico.
- Los compuestos $CaCO_3$, $Ca_3(PO_4)_2$ sirven de material protector y esquelético.
- El Sr puede sustituir al Ca para las mismas actividades, excepto para organismos como los radiolarias (un protista marino) que utilizan silicio o $SrSO_4$, sin embargo el Ca es más abundante que el Sr.
- El Co(II) reemplaza al Zn(II) en enzimas de cinc, sin embargo el cinc es más abundante que el cobalto.

³ Ochiai, Ei-ichiro. Principles in bioinorganic chemistry. Basic inorganic exercises. J. Chem. Educ. 1978 55 631.



2) Regla de la *Eficiencia*.-

Nos dice que los organismos seleccionan la entidad más eficiente, mientras ésta esté disponible en el medio en que se encuentren ellos.

3) Regla del *Ajuste básico*.-

- Un cierto elemento (o elementos) se ajustará para cada función en particular. Es decir, será seleccionado si posee la habilidad o el potencial para llevar a cabo una función deseada.
- Los intervalos de capacidad de un elemento son modulados por factores externos como ligantes de coordinación.
- Restricciones en sistemas biológicos ordinarios.
 - ❖ El medio es agua.
 - ❖ El intervalo de temperatura es muy restringido
 - ❖ Ligantes de coordinación son limitados (proteínas, carbohidratos, nucleótidos, lípidos, y otros como porfirinas)
- Los efectos catalíticos de un ion pueden ser caracterizados por muchos factores tales como:
 - ❖ Los parámetros continuos como:
Potencial de reducción y acidez de Lewis. Modulados por ligantes y factores externos como pH
 - ❖ Parámetros discontinuos (discretos) como:
Número de electrones de valencia, número de coordinación (estructura). Son menos influenciados por ligantes y otros.

4) Regla del *mejoramiento evolutivo* de eficiencia y especificidad evolutiva.

(II)
**HIERRO FRENTE A
COBRE**



HIERRO FRENTE A COBRE⁴

Potenciales Rédox.

El hierro y sus aleaciones se usan extensamente, pero tienden a corroerse fácilmente. El cobre es más resistente a la corrosión, por ello se utiliza en sistemas de tuberías. Esto se debe a sus diferencias en potenciales rédox ΔE°

Tabla 1.- En esta tabla se muestran estas diferencias de valores de potencial de reducción, que van desde -0.44 V hasta +0.34 V

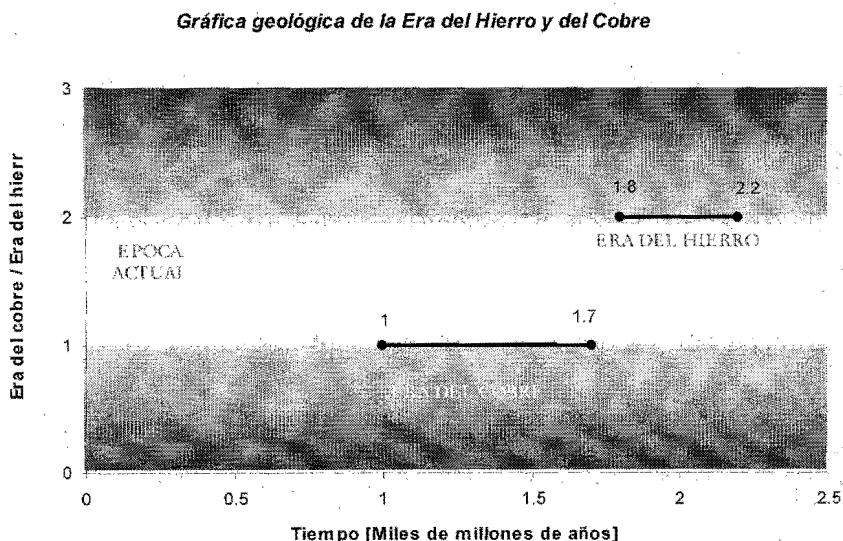
Para hierro	Para cobre
$\text{Fe(II)/Fe(0)} = -0,44 \text{ V}$	$\text{Cu(II)/Cu}_2\text{S} = +0,2 \text{ V}$
$\text{Fe}_2\text{O}_3(\text{hematita})/\text{Fe(II)} = -0,2 \text{ V}$	$\text{Cu(II)/Cu} = +0,34 \text{ V}$

Evolución de la atmósfera y de la formación de capa de sedimentos

Los valores del potencial de reducción E_h dependen de la presión de oxígeno en la atmósfera, el nivel de concentración de materiales reductor (compuestos orgánicos) y como factor más relevante es el oxígeno atmosférico (la atmósfera actual contiene 0.2 atm de O_2 libre). En la atmósfera de la Tierra primitiva (entre 4.6 y 3 miles de millones de años) NO había presencia de oxígeno; éste se fue agregando poco a poco, primero por radiólisis de vapor de agua por radiación ultravioleta (UV) y posteriormente por la descomposición fotosintética del agua por medio de organismos.

En el mar había mayor cantidad de hierro que ahora, por lo que se cree que el oxígeno reaccionó con el Fe^{+2} oxidándolo a Fe^{+3} (en forma de magnetita Fe_3O_4 y hematita Fe_2O_3), dando lugar al "BIF" (siglas en inglés para Band Iron Formation, es decir, formación de la banda de hierro), alternando capas de cuarzo y óxidos de hierro.

Gráfica 1.- Era geológica del cobre y era geológica del hierro

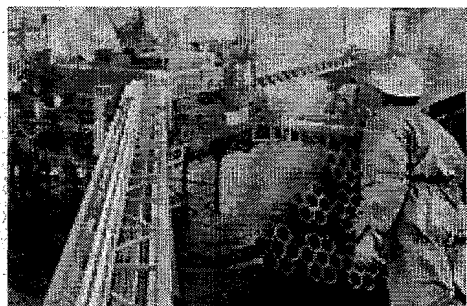


⁴ Ochiai, Ei-Ichiro. Iron versus copper, II: Principles and applications in bioinorganic chemistry. *J. Chem. Educ.* 1986 63 942.



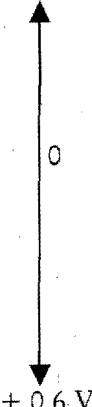
FILOGENIA DE HIERRO Y COBRE

Hierro.



El hierro es esencial para casi todos los organismos y es utilizado en un gran número de formas. Los valores de potencial de reducción E° que el hierro puede manifestar van desde $-0,5$ V hasta $+0,6$ V

Tabla 1.- Ejemplos de moléculas de hierro con diversos potenciales E°

Potenciales	Nivel	Ejemplificaciones
-0.5 V  $+0.6$ V	Muy Bajos	Los complejos Fe-S de Fe_4S_4 en bacterias y Fe_2S_2 de ferredoxinas en plantas, ejemplifican los casos a potenciales más bajos.
	Bajos	A ΔE menores de $-0,4$ V encontramos el grupo hemo (unión Fe-porfirina) en el citocromo C_3 de bacterias anaeróbicas, catalasa y citocromo P-450)
	Medios	Aparecen la hemoglobina y la mioglobina y las proteínas con grupo hemo no-ferroso, tales como: dioxigenasas, superóxido dismutasa, ribonucleótido reductasa.
	Altos	A ΔE altos de $+0,5$ V hallamos a los citocromos a, a ₃

Las razones por las cuales el hierro es tan ampliamente utilizado son:

- Electroquímicamente.- Su amplio intervalo de potencial eléctrico ΔE
- Históricamente.- En los océanos de la tierra primitiva el hierro era abundante y disponible. Debido a que ahora el hierro no es encontrado con tanta disponibilidad, y los organismos derivan de los organismos primitivos, se han generado métodos para capturar y asegurar el hierro.



Existen bacterias que extraen hierro de compuestos insolubles como $\text{Fe}(\text{OH})_3$, FePO_4 , e incluso del acero inoxidable; otros organismos, como el ser humano, tienden a conservarlo en su metabolismo tanto como sea posible,.

Cobre.-

Es importante recalcar que el cobre estuvo disponible para los organismos apenas hace 1,700 millones de años y no antes, por lo que su utilización se da solamente en organismos “más recientes”, cuyas reacciones se dan en potenciales de reducción más altos.



La mayoría de las proteínas y enzimas de cobre se encuentran en eucariontes y en algunos procariontes aeróbicos, como por ejemplo: plastocianina, azurina, oxidasa terminal de mitocondria, algunas enzimas involucradas en la reducción de $\text{NO}_2 \rightarrow \text{N}_2\text{O}$. Los organismos desarrollados a partir de hace 1.7 miles de millones de años no necesariamente utilizan cobre en sus proteínas y enzimas.

Tabla 2.- Distribución de enzimas y proteínas de cobre.

Enzima o proteína	Distribución	
	Procariontes	Eucariontes
Azurina	algunas bacterias aeróbicas	
Plastocianina	algunas cianobacterias	Algunas algas verdes, algas rojas, plantas terrestres
Estelacianina		Rhus vernicifera.
Hemocianina		Invertebrados
Citocromo oxidasa (tipo aa3)	algunas bacterias aeróbicas	Mitocondria
Superóxido dismutasa (Cu/Zn-SOD)	Photobacterium leiognathi	Animales, fungi, plantas terrestres (no encontrado en la mayoría de las algas y protozoarios)
Amina oxidasa	Caulobacter crescentus	fungi, plantas, animales
D-Galactosa oxidasa		Dactylium dendroides
Ascorbato oxidasa		Animales, plantas
Laccasa		Polyporus versicolor, rhus vernicifera
Tirosinasa		animales
Ceruloplasmina (ferroxidasa)		animales



Punto de vista antropológico.

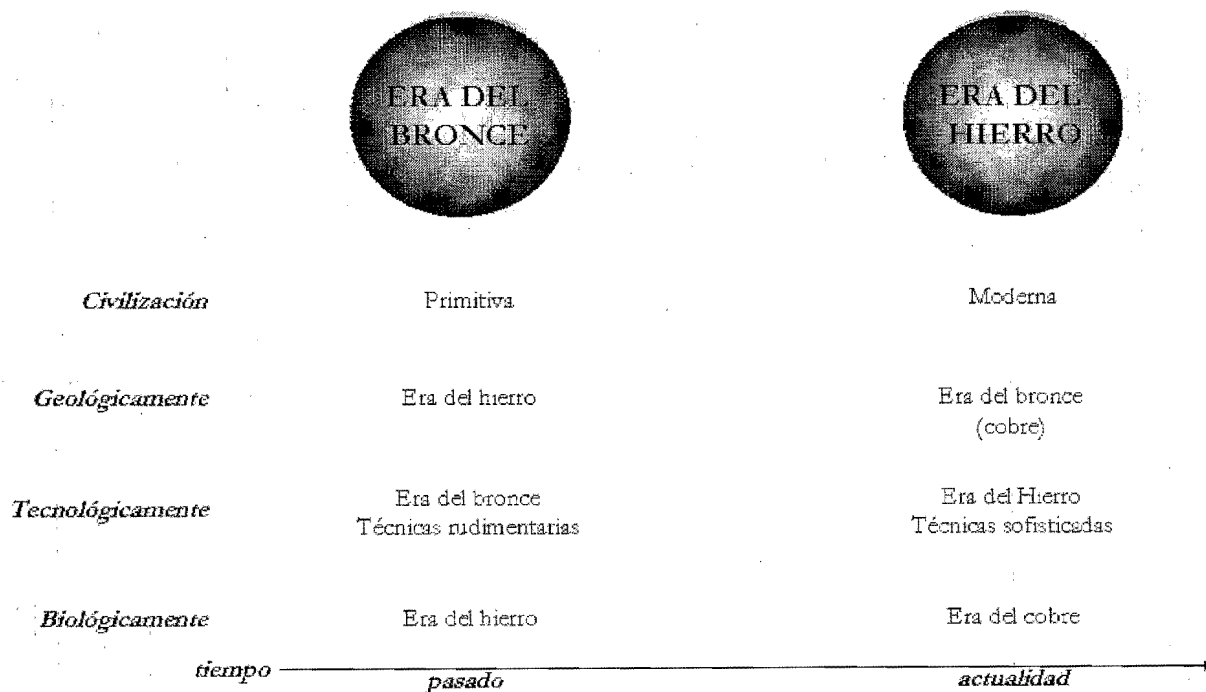
El hierro es el metal más utilizado en la sociedad desarrollada actual, por esa razón la era presente es regularmente llamada la “Edad del hierro”.

La producción de hierro es una actividad muy intensa energéticamente, en la cual se requiere de sofisticadas tecnologías.

El cobre y su aleación -el bronce- se usaron mucho más en el pasado que en la actualidad, por lo que se le llamó a ese periodo la “Edad del Bronce”, esta se dio hace varios cientos de años

El cobre tiene un potencial de reducción alto y por ello se encuentra habitualmente en la naturaleza, aún en nuestros días, en estado nativo metálico y es relativamente fácil obtenerlo puro por electrólisis de los minerales de cobre, utilizando métodos más rudimentarios.

Gráfico 3.- Comparación de las civilizaciones primitiva y moderna geológica, biológica y tecnológicamente.



(III)
SINGULARIDAD DEL
CINC COMO
BIOELEMENTO



SINGULARIDAD DEL CINC COMO BIOELEMENTO.⁵

El cinc es el segundo metal más abundante en los organismos vivos. Se presenta en todas las clases de enzimas: oxidoreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas, de transferencia de electrones, así como de transporte y almacenamiento de metales.



Funciones del cinc

Las funciones específicas del cinc son principalmente dos, uniéndose al sustrato para posicionarlo correctamente y polarizando el enlace adyacente para facilitar la abstracción de un hidruro.

Podemos encontrar ejemplos de funciones específicas del cinc como la mayoría de las hidrolasas (por ejemplo, en pirofosfato, ésteres o péptidos). El rompimiento de los enlaces se da mediante un mecanismo nucleofílico y el agente es agua. En ocasiones también forma enlaces (transferasas, liasas, ligasas) en las cuales el punto crucial es la polarización de las moléculas para el posterior ataque nucleofílico. El ion cinc Zn^{+2} es un ácido de Lewis y cataliza debido al alineamiento preciso del sustrato en su coordinación. Con oxidoreductasas (como alcohol deshidrogenasas del hígado) interviene en la reacción de transferencia de hidruro de un alcohol hacia el NAD^+ .

Conveniencia química

La mayoría de las enzimas de cinc son hidrolasas, las cuales catalizan la hidrólisis de tales uniones condensadas como en el pirofosfato, en ésteres y varios tipos de péptidos. Por sus propiedades fisicoquímicas, el cinc es preferido al hierro (Fe^{+2}) y al manganeso (Mn^{+2}).

Su función de ácido de Lewis le da la capacidad de polarizar un enlace y permitir la reacción

medida por el potencial iónico $\frac{Z_{efectiva}}{r}$ (medida de la habilidad o efecto de polarizar de cada catión). El cinc tiene el mayor valor de los elementos divalentes.

⁵ Ochiai, Ei-Ichiro. Uniqueness of zinc as a bioelement: Principles and applications in bioinorganic chemistry III. *J. Chem. Educ.* 1988 65 943.



El Zn^{+2} trabaja mejor cuando se encuentra en el número de coordinación 4 de estructura tetraédrica, mientras el Cu^{+2} , cuando su número de coordinación es también 4, opta por una estructura cuadrada plana debido al efecto Jahn-Teller. Los demás elementos divalentes son casi todos de número de coordinación 6 y estructura octaédrica.



El ión Zn^{+2} en medio acuoso se rodea de 6 moléculas de agua. Y es muy flexible para coordinarse, es decir, cambia de número de coordinación de 4 a 6 y de 6 a 4.

El Co^{+2} con configuración electrónica d^7 puede sustituir al Zn^{+2} sin perder actividad y también cambia de estructura (de tetraedro a cuadrado plano), pero es menos abundante. El (Mn^{+2}) también es flexible para cambiar de tetraedro a cuadrado plano, pero su acidez de Lewis es mucho menor a la del cinc.

(IV)
CALCIO



¿POR QUÉ EL CALCIO?⁶

El calcio es el quinto elemento más abundante en el cuerpo humano, el 95% se encuentra en los huesos y dientes, y el 5% en los fluidos y los tejidos blandos.

Las funciones generales del calcio son:

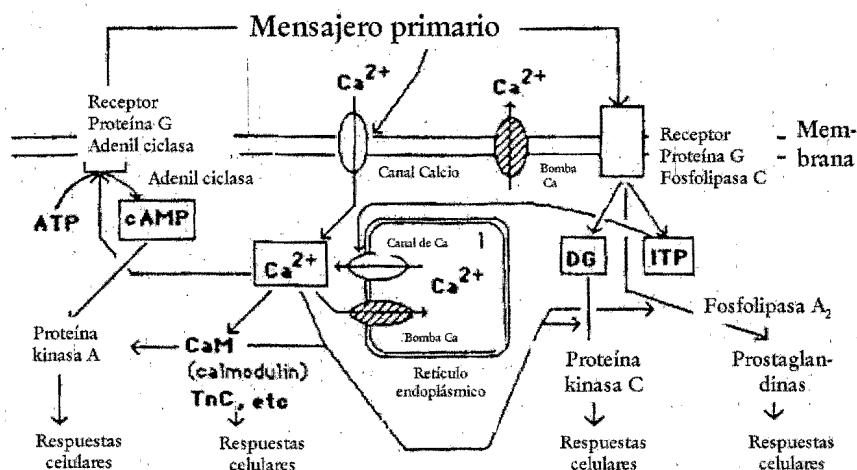
- Estructural, es decir, mantiene la integridad de las membranas celulares y la adhesión célula-célula.
- El calcio intracelular regula las actividades celulares como secreción de hormonas, liberación de neurotransmisores, quimiotaxis, contracción muscular, exocitosis, endocitosis, algunas actividades enzimáticas, coagulación de la sangre, quimioluminiscencia y fertilización.



Las funciones específicas del calcio son:

- Mensajero primario (PM) en hormonas y metabolitos.
- Mensajero secundario (SM) como Ca^{2+} en CAMP , aquellas que median el mensaje del PM y sus efectos celulares. Estos llevan a cabo los llamados PROCESOS EN ESCALERA: (Señal PM \rightarrow señal SM \rightarrow acción 1 \rightarrow acción 2 \rightarrow ... \rightarrow etc.

Figura 5.- Diagrama esquemático de rutas de transducción de una señal. Las especies químicas en cajas son segundos mensajeros



⁶ Ochiai, Ei-Ichiro. Why calcium? Principles and applications in bioorganic chemistry-IV. *J. Chem. Educ.* 1991 68 10.



Ejemplos de actividad intracelular del calcio.-

La actividad intracelular del calcio Ca^{+2} podemos reconocerla en procesos como la glicogenólisis en el músculo y la contracción muscular esquelética.

¿Por qué Calcio?, ¿Qué lo hace único?

Las características que tiene el calcio para poder actuar como mensajero secundario son:

- Su concentración intracelular puede ser alterada rápidamente
- Es posible revertir su efecto fácilmente al unirse a su efector.
- La afinidad del calcio al oxígeno del carboxilato es igual a la del magnesio y el cinc, pero el magnesio y el cinc tienen más afinidad por ligantes nitrogenados, es decir, por aminoácidos como los ácidos aspártico y glutámico.
- El tamaño tan grande del calcio le permite encajar en muchas estructuras diferentes, sus constantes de formación van de $10^3 \rightarrow 10^9$, fácilmente alterables sus conformaciones estructurales.
- Tiene potencial iónico bajo. Mucho mejor que sodio, potasio, pero peor que magnesio y cinc.

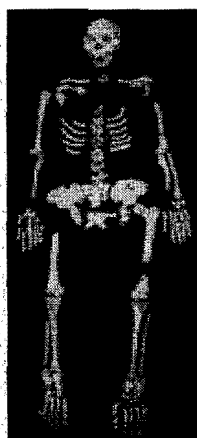
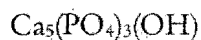
(V)
BIOMINERALIZACIÓN



Biomíneralización⁷

Los organismos utilizan algunos materiales inorgánicos para ganar mayor dureza o fuerza mecánica entre algunos otros propósitos menores, como por ejemplo:

En huesos y dientes, utilizan fosfato de calcio



En las conchas calcificadas de algunos organismos se usa el carbonato de calcio



Un grupo de algas marinas llamadas Diatomeas utilizan silicio para construir su frústula.



Estos ejemplos típicos son llamados “biomínerales”. Aquí explicaremos por qué los compuestos de calcio y silicio son usados para estos propósitos y cómo se forman.

Los materiales que emplean los organismos son aquéllos de mayor abundancia y adaptación a la tarea o función que se requiera realizar. Como material de construcción se utilizan los elementos calcio y silicio. Una excepción a la regla de la abundancia es el aluminio, que aún en cantidades vestigiales, es aprovechado también por los organismos.

⁷ Ochiai, El-Ichiro. Biomíneralization: Principles and applications in bioinorganic chemistry-V. *J. Chem. Educ.* 1991 68 627.



Química básica de calcio y silicio:

Características de la Química Básica de:	
Calcio	Silicio
<ul style="list-style-type: none"> ➤ En medio acuoso se encuentra en forma de Ca^{+2} ➤ Por su tamaño forma especies insolubles uniéndose a: CO_3^{2-}, $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, PO_4^{3-} ➤ Se une preferentemente a oxígenos de aniones de residuos ácidos (fosfatos, sulfatos, carboxilatos) ➤ La unión Ca-proteína contiene mayor concentración de aspartato, glutamato, y carboxilato. ➤ Se une a carboxilatos y sulfatos de derivados de carbohidratos mucopolisacáridos ➤ Se une a los fosfatos y fosfolípidos ➤ Se deshidrata fácilmente tanto cinética como termodinámicamente 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En medio acuoso se encuentra en forma de $\text{Si}(\text{OH})_4$ ácido silícico, y sus derivados H_3SiO_4, H_2SiO_3, $\text{H}_6\text{Si}_2\text{O}_7$, $\text{H}_2\text{Si}_2\text{O}_5$ ➤ Estas formas son absorbidas por diatomeas, esponjas y plantas. ➤ Su solubilidad en agua es de $2 \times 10^{-3} \text{M}$ (en colectivo) a $\text{pH} > 9$ ➤ A pH mayores a 9 aumenta la solubilidad. ➤ El ácido silícico se condensa y forma geles. Es un ácido débil de $\text{pK}_a = 9.5$ ➤ Forma ésteres con alcoholes: $-\text{Si}-\text{OH} + \text{HOR} \rightarrow -\text{Si}-\text{O}-\text{R} + \text{H}_2\text{O}$

**Calcio y silicio como materiales de construcción**

Funciones como material de construcción

<i>Calcio</i>	<i>Silicio</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Su función es como cemento ó pegamento en los sistemas biológicos. ➤ El calcio Ca^{+2} sirve para la adhesión célula-célula ➤ El calcio sirve para formar puentes entre 2 moléculas de cargas negativas (carboxilatos, fosfatos). ➤ El calcio une 2 moléculas que contienen ácido galacturónico en las paredes celulares de plantas, cuyos carboxilatos se unen al calcio Ca^{+2} <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Ácido galacturónico</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Efecto de estabilización de estructuras membranales que contienen fosfolípidos en que la parte fosfatada da hacia el medio acuoso (lo que hace que estas cargas negativas tiendan a desestabilizar la membrana). ➤ El calcio en forma de $CaCO_3$ se encuentra en invertebrados, conchas, algas, espinas, endoesqueletos, exoesqueletos, huevos y cáscaras de pájaros, reptiles. ➤ El Ca-oxalato lo hallamos en musgos y helechos, algas, huevos de insectos, cutícula de larvas. ➤ El calcio en forma de $Ca_5(PO_4)_3(OH)$ lo localizamos en huesos, dentina de vertebrados (protozoos, artrópodos, braquiópodos) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ El silicio tiene 2 funciones para los organismos, como cemento y como material de construcción. ➤ Se une a polisacáridos por medio de enlaces $-Si-O-R$, a veces $-Si-H-R$; en tejidos conectores como colágeno. ➤ Un inusual alto nivel de silicio fue detectado en la pared de tejido arterial. Esto sugiere que el silicio es necesario para la integridad y estabilidad de la pared arterial. Una deficiencia de silicio puede causar disrupción de la integridad de la capa llamada íntima y entonces permite la deposición de colesterol ➤ El silicio en forma de sílica gel se encuentra en el casco de organismos, las estructuras esqueléticas de invertebrados. ➤ Para las diatomeas el silicio forma la pared celular con la estructura de $SiO_2 \cdot xH_2O$ ➤ En los radiolarios el silicio se utiliza en su forma de opalina para sus esqueletos externos. ➤ En las plantas vasculares la sílica gel amorfa se encuentra en los retoños de las plantas (especialmente de pastos)

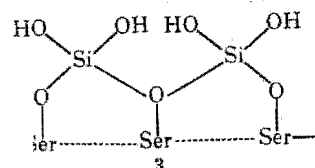
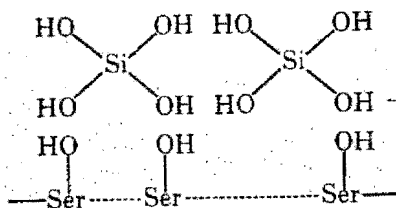
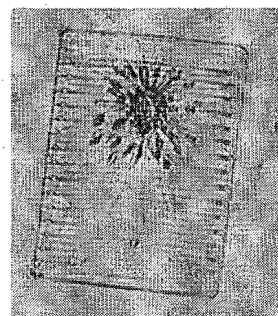


El proceso de biomineralización

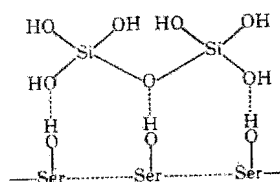
Se sabe que el proceso de cristalización es autocatalítico si hay un núcleo formado y es muy rápido. El paso difícil es la nucleación o formación de semilla. La investigación en biomineralización se centra en identificar los sitios de nucleación. Algunos ejemplos del proceso de biomineralización son la formación de sílica gel en diatomeas, de la concha de los moluscos y de la dentina de los dientes.

Formación de sílica gel en diatomeas.

⁸La composición de la capa orgánica ha sido estudiada para varias especies. La proteína en la pared celular contiene más serina, treonina y glicina y menos ácido glutámico, ácido aspártico, aminoácidos aromáticos, y aminoácidos que contienen azufre, que aquéllas de otras células. Esto sugiere un mecanismo en el cual el ácido silícico lleva a cabo una reacción de condensación (esterificación en un sentido) con los grupos hidroxilos en residuos de una serina (o treonina) adyacente. Alternativamente puede ser sólo una reacción de tipo enlace de hidrógeno.



O bien,



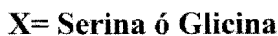
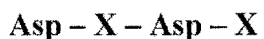
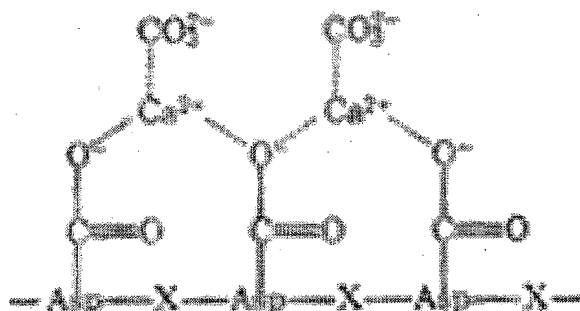
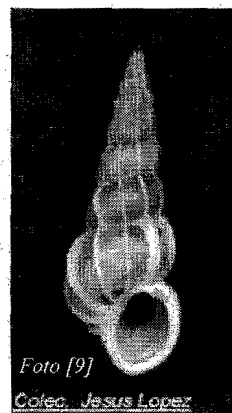
⁸ *Diatomeas lagunares*. Fotos C. M. García y A. Corzo <http://www.uca.es/grup-invest/ecosist-acuaticos/Hipersalina.htm>



Los pequeños agregados de unidades de SiO_n formadas son considerados para actuar como el núcleo para el crecimiento del cristal. Quizás este mecanismo es una sobresimplificación, pero parece representar los rasgos esenciales de la formación de las capas silíceas en las diatomeas.

Formación de la concha de CaCO_3 en moluscos⁹

La concha de los moluscos está compuesta de carbonato de calcio CaCO_3 en cualquiera de las dos formas cristalinas calcita o aragonita dentro de una matriz orgánica que se forma antes de que ocurra la mineralización y provee el sitio de nucleación del cristal, su mayor componente es una glucoproteína con altos niveles de aminoácidos ácidos y mucopolisacáridos ácidos, especialmente aspartato y serina. Asociados con calcita tenemos entre el 18 y el 38% de los casos, mientras que con aragonita tenemos del 8 al 14%. No se sabe qué factores determinan la estructura del CaCO_3 . Sin embargo la secuencia Asp-X-Asp-X es la base de la mineralización donde X es serina o glicina.



⁹ <http://mareostrum.org/vidamarina/animalia/invertebrados/moluscos/malacologia/conchas/album.htm>

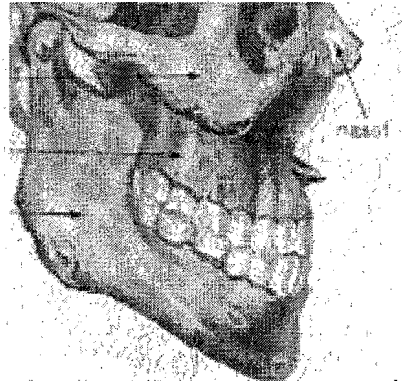


Formación de dentina de los dientes.

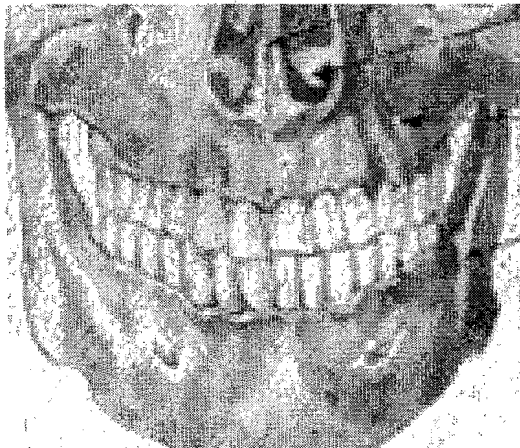
Los osteoblastos son las células responsables de la formación de hueso y de producir y secretar colágeno y proteínas.

Una proteína llamada "osteonectina" une tanto calcio en forma de Ca^{+2} como cristales de apatita (la cual es el mayor componente de los huesos) al colágeno de igual forma, favorece la nucleación del calcio. Parece ser que el sitio de calcificación es una vesícula llamada vesícula matriz.

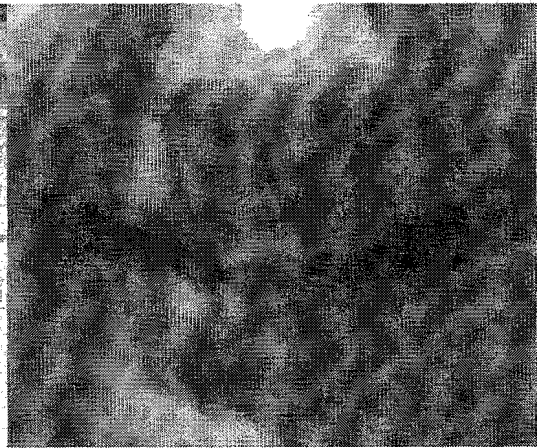
Grupos fosfatos de la osteonectina y/o de la vesícula matriz proveen los sitios de unión del calcio Ca^{+2} en la formación del hueso. Estos agregados de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, forman el sitio de núcleo de mineralización.



<http://www.iespana.es/apuntesanatomia/>



<http://www.iespana.es/apuntesanatomia/>



(VI)
RADICALES LIBRES Y
METALES EN BIOLOGÍA



RADICALES LIBRES Y METALES EN BIOLOGÍA.¹⁰

Recientemente se ha dado reconocimiento a la importancia que tienen otra clase de reacciones de sistemas biológicos, como son las reacciones de radicales libres.

El estudio de los radicales libres en los sistemas biológicos está dividido en 5 grupos de procesos:

- Radicales de compuestos biológicos como quinonas y flavinas
- Radicales de O₂ u O son: O[•], HO[•]
- Radicales análogos de óxidos y dióxidos: RO₂[•] (R = grupo alquilo)
- Radicales de residuos de aminoácidos, como radicales tirosil y cisteinil, encontrados en proteínas.
- Radicales intermediarios de sustratos, como metano o un alcohol.

Biomoléculas que toman forma de radical libre

Quinonas.-Involucradas como mediadores electrónicos en procesos de transferencia de electrones en mitocondria o cloroplasto. Tienen 3 estados de oxidación: Quinona, Hidroquinona, Semiquinona (radical libre).

Flavinas.-Tienen 3 estados de oxidación, de los cuales el intermedio es un radical libre: Flavina (F), Hidroflavina (FH), Dihidroflavina (FH₂)

Cofactores y radicales sustrato

Recientemente se ha identificado un nuevo cofactor para la amino oxidasa. Se ha observado que la adición de un sustrato amino en condiciones anaeróbicas produce la formación de ion Cu⁺ y una semiquinona de 6-hidroxiopaquinona. Este tipo de radicales libres sustraen un átomo de hidrógeno de un sustrato como hidrocarburo o alcohol, formándose un sustrato radical, permitiendo las reacciones químicas subsecuentes.

¿Por qué las células forman radicales libres?

Reacciones polares.-

Los sustratos con enlaces polares pueden sufrir una reacción polar, la cual podría ser también llamada una reacción ácido-base, debido a que involucra una ruptura heterolítica o formación de

¹⁰ Ochiai, El-Ichiro. Free radicals and metals in biology: Principles and applications in bioinorganic chemistry-VI. *J. Chem.*



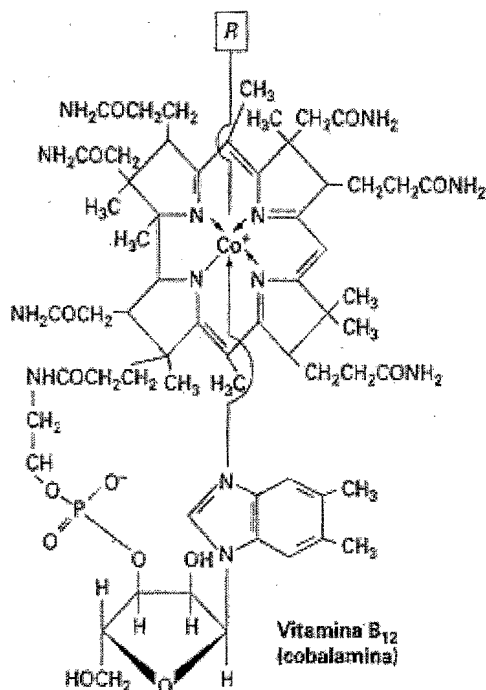
un enlace. La mayoría de las reacciones bioquímicas son de este tipo. Algunos ejemplos incluyen reacciones que son catalizadas por: hidrolasas, transferas, liasas, isomerasas, ligasas, oxidoreductasas (algunas) deshidrogenadas NAD^+ , NAP^+ . Estas reacciones pueden ser catalizadas por enzimas con sitios activos del tipo ácido-base, tales como serina-OH encontrada en un cierto grupo de proteinasas ó Zn^{+2} .

Uniones no polares;

Cuando una reacción involucra un enlace no-polar, tal como C-H en un residuo de hidrocarburo, una reacción no polar ocurre excepto para la sustracción del hidruro involucrado con NAD^+ ó NADP^+ .

Radicales de residuos de aminoácidos en sitios activos.

Enzimas dependientes de adenosil cobalamina.- La coenzima B_{12} , cataliza reacciones como: Deshidrasas, Etanolamina-amoniaco liasa: 1° , Mutasas (Reacción de cambio 1, 2)





Proteínas con radicales libres aminoácidos. Algunos ejemplos de este tipo de proteínas son la endoperoxidasa prostaglandina sintetasa, la citocromo C peroxidasa, la dialdehidrasa no dependiente de coenzima B₁₂ y las involucradas en el fotosistema II

Relaciones radical libre – metal.

Se demuestra que:

- Los radicales libres son necesarios en ciertas reacciones bioquímicas.
- Ocurren en asociación con metales de transición, por ejemplo, hierro (Fe), cobalto (Co), cobre (Cu)

La única excepción es la formación del radical O₂[•]-por medio de la flavina.

- Producción de radicales libres:
- Reacción fotoquímica.- $\text{Br}_2 + h\nu \rightarrow 2\text{Br}^\bullet$
- Descomposición térmica de peróxidos: $\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{O}-\text{O}(\text{O}=\text{C})\text{R} \rightarrow 2\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{O}^\bullet$

La necesidad de metales de transición se debe a 2 características importantes como son:

La variabilidad de estados de oxidación de metales de transición. Los metales participan en reacciones de transferencia de electrones. Los compuestos de hierro y cobre involucran procesos de transferencia de electrones. De igual modo, estos metales intercambian O₂, O y otros análogos.

(VII)
TOXICIDAD DE
METALES PESADOS Y
DEFENSA BIOLÓGICA



TOXICIDAD DE METALES PESADOS Y DEFENSA BIOLÓGICA¹¹

Aquí trataremos los efectos adversos de elementos metálicos, específicamente de aquéllos llamados “metales pesados”, como son: Cd, Pb, Hg, Cu, Zn, y Ag.

Abundancia y toxicidad

Cabe hacer notar que los elementos esenciales tienden a ser aquéllos de relativa abundancia en el medio ambiente. Los organismos deben intentar utilizar elementos que se ingieran inadvertidamente; si estos elementos resultan ser útiles para los organismos, se convierten en esenciales para ellos y por lo tanto, hay mayor posibilidad de que un elemento se convierta en esencial si está presente abundantemente y su accesibilidad es sencilla en el ambiente.

El Se y el Co son esenciales para los organismos en cantidades vestigiales, a pesar de sus bajas concentraciones en el ambiente.

Los componentes abundantes si no son útiles para los organismos no son considerados como esenciales. Se clasifican los elementos como raros cuando son menos abundantes o cuando las formas en que se encuentran son inaccesibles para los organismos, por ejemplo Pb, Hg y Cd. Los elementos raros en la tierra tienden a ser tóxicos en general, aunque existen excepciones, cuando algunos elementos raros pueden volverse esenciales para los organismos. Si la función que desarrollan es crítica en el funcionamiento.

Características fisicoquímicas de los cationes de metales pesados.

Radio iónico.

La mayoría de los metales pesados son más grandes que los cationes comunes a excepción del Ca(II) que tiene un tamaño similar a los Cd(II), Hg(II) y Ca(II). La variación del radio iónico entre cationes de metales de transición es relativamente pequeña: de entre 5% y 10%

¹¹ Ochiai, Ei-Ichiro. Toxicity of Heavy Metals and Biological Defense: Principles and Applications in Bioinorganic Chemistry-VII. *J. Chem. Educ.* 1995 72 479.



Unión a ligantes.-

Cada metal es selectivo frente a los diferentes tipos de ligantes, éste carácter es relevante en los comportamientos biológicos. El producto de solubilidad y las constantes de solubilidad no determinan necesariamente la fuerza de la unión, pero sí tiene mucho peso en ella.

Selectividad en la captura de los elementos.

El problema ambiental dado por el exceso de descarga en la biósfera no aumentaría si los organismos tuvieran recursos para enfrentarse a la intrusión de cantidades excesivas de los elementos. Hay 2 niveles de mecanismos de protección:

El primer nivel de protección es ingerir o tomar los elementos discriminándolos para evitar tomar un elemento innecesario y/o en cantidades innecesarias.

El segundo nivel de protección o defensa es ejecutar el mínimo efecto adverso cuando se hayan ingerido. (ver Sección "Defensas biológicas contra metales pesados).

Las membranas celulares generalmente son impermeables a los cationes metálicos y oxianiones. La utilización de un elemento depende de su unión a una biomolécula, por ejemplo aceptor, acarreador de proteínas, etc.

Los cationes y oxianiones no tienen un rasgo distintivo, por lo que los organismos los diferencian por:

- La carga eléctrica ➤ Los ligantes preferidos
- El tamaño ➤ La estructura de coordinación preferida

Si el mecanismo de absorción depende de una reacción química, el efecto discriminatorio es mayor.

Los cationes no pueden ser seleccionados por carga y estructura, por que son muy parecidos; por lo tanto, esta diferenciación no es eficiente.

Sistemas de defensa de organismos en sistemas acuosos.

Sodio, potasio, calcio, magnesio.

Los organismos han desarrollado grupos de compuestos para discriminar cationes como sodio Na^+ , potasio K^+ , calcio Ca^{+2} , magnesio Mg^{+2} , de acuerdo a sus cargas eléctricas y tamaño



llamados "Ionóforos", estructuras cíclicas con hoyos en que se encajan cationes del tamaño adecuado.

Sodio y potasio.

En casos excepcionales, se forman canales específicos del tamaño exacto del catión.

Hierro.

El hierro es absorbido por un mecanismo en el intestino, a través del cual se absorbe Fe^{+2} activamente, aunque el Co^{+2} y el Mn^{+2} compiten por el sitio de absorción. En general no es muy efectivo este mecanismo.

Cadmio, mercurio y plomo.

El Cd^{+2} , el Hg^{+2} y el Pb^{+2} entran en la célula a través del mecanismo de absorción de Ca^{+2} , debido a su carga y tamaño similares; sin embargo, no se absorbe a través de los mecanismos de hierro Fe^{+2} u otros metales más pequeños.

La estructura de coordinación. La estructura de coordinación preferida y el átomo de ligante de coordinación aumentan la selectividad. Por ejemplo, los primeros metales de transición prefieren la unión al átomo de oxígeno O-ligante, y metales posteriores prefieren el átomo de nitrógeno N del ligante; Los metales pesados se unen fuertemente al ión S^{2-} .

Afinidad de los metales y los ligantes. La afinidad de algunos elementos, por ejemplo del SH- es utilizada por una proteína como la metalotioneina para controlar y almacenar el nivel de metales pesados como Cd, Hg, Cu y Zn.

Factor cinético. Una vez unido el cromo (catión inerte) a una biomolécula, no es posible desplazarlo por otro ion. La selectividad entonces, no es un proceso de un único paso sencillo, por lo tanto los organismos de una célula no son muy hábiles para discriminar, mientras que un organismo multicelular aumenta la capacidad de selectividad debido a que el catión debe pasar por varias barreras antes de llegar a la célula destino.

Reacciones químicas. Aparte de los factores termodinámicos, se toman en cuenta las reacciones químicas, lo que eleva la selectividad enormemente.



Compuestos organometálicos. Los metales pesados forman compuestos organometálicos muy estables que pueden pasar a través de la membrana celular más fácilmente que los cationes acuosos, debido a su afinidad a ésta

Toxicidad de los metales pesados. La toxicidad de los metales pesados es causada por los siguientes 6 mecanismos:

Bloqueo de grupos funcionales esenciales de biomoléculas como enzimas. Residuos de aminoácidos como serina Ser-OH, cisteína Cis-SH, histidina His-N son generalmente los sitios activos de las enzimas, entonces al agregar Hg^{+2} , por ejemplo, éste reacciona fuertemente con el azufre de la cisteína y se bloquea la actividad enzimática.

Desplazamiento de metales esenciales de las biomoléculas. Un ion metálico puede desplazar un ion nativo si su afinidad al sitio de unión es mayor que la del nativo. Generalmente una enzima con ion extraño pierde su actividad.

Modificación de la conformación activa de las biomoléculas (enzimas y polinucleótidos). La coordinación de un catión puede cambiar la conformación de una proteína convirtiéndola en una entidad no-funcional.

Interrumpiendo la integridad de las biomembranas. Un catión metálico puede unirse a las cabezas de cargas negativas de fosfolípidos y a los residuos integrales de proteínas de una membrana.

Modificando otros agentes biológicos activos. Por ejemplo el Cd^{+2} y el Pb^{+2} parecen potenciar las endotoxinas producidas por las bacterias. Esto puede ser debido a su bloqueo efectivo de enzimas que degradan la endotoxina.

Unión a bioaniones como los fosfatos PO_4^{3-} Disminuyendo la concentración de bioaniones esenciales ó desplazando un catión esencial de biominerales, por ejemplo, de Pb^{+2} a Ca^{+2} debido a la similitud de su tamaño, en el mineral del hueso afecta la fuerza mecánica de éste. El plomo Pb^{+2} se une al fosfato PO_4^{3-} formando $Pb_3(PO_4)_2$ y la concentración de plomo en el citoplasma disminuye.

Defensas biológicas contra los metales pesados. Cuando se enfrentan con los efectos tóxicos de los metales pesados, los organismos tienen que desarrollar algunos medios de defensa contra ellos. Sin embargo sólo aquéllos organismos que han sido expuestos a este tipo de metales pueden



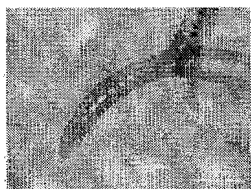
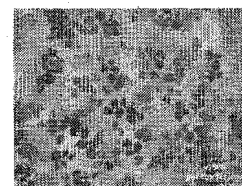
desarrollar mecanismos para combatirlos, lo que no presentan los organismos no expuestos, que carecen de suficiente experiencia. Algunos mecanismos de defensa biológica contra metales pesados son:

Tolerancia general. El grado de tolerancia depende de cada organismo, de su etapa de vida y del catión de que se trate. En los organismos, los metales pesados se llevan a lugares confinados con poca influencia en actividades biológicas generales, por ejemplo, la pared celular, partes de la membrana celular, vacuolas, lisosomas, tejido duro (hueso), o tejido fuera del cuerpo (como cabello o corteza). En estos sitios no exponen sus efectos tóxicos. Sin embargo, este mecanismo es limitado y dependiente altamente de las estructuras de los organismos. Los síntomas tóxicos se manifestarán cuando el nivel de concentración del metal exceda el nivel de contención, a menos que haya varios mecanismos de defensa.

Secreción de material mucoso. En los peces, especialmente, se produce moco conformado por polisacáridos aniónicos, cuya estructura tiene carboxilatos y/o sulfatos SO_4^{2-} , los cuales unen a los cationes.

Metalotioneínas. (MT)¹² Las metalotioneínas (MT) son proteínas (generalmente de mamíferos) de bajo peso molecular con alta concentración de cisteína, que por ende, unen a cationes como Zn^{+2} , Cd^{+2} , Hg^{+2} . Usualmente a cada molécula de metalotioneína se le unen 7 iones metálicos formando un complejo $[\text{M}_7\text{-MT}]$ con elementos como: Co^{+2} , Ni^{+2} , Hg^{+2} , Pb^{+2} , Bi^{+3} , Zn^{+2} , y Cd^{+2} .

Compuestos parecidos a las metalotioneínas. En los hongos de la levadura se ha encontrado cobretioneína inducida por Cu^{+2} con 12 cisteínas, que protege a la célula de envenenamiento por cobre. El Pb^{+2} no induce la formación de metalotioneínas, debido a que puede ser atrapado por los fosfatos PO_4^{3-} presentes antes de sintetizar la MT.



En *Pseudomonas putida*, la resistencia al cadmio produce proteínas unidoras de Cd^{+2} que contienen de 6 a 8 residuos de cisteína y unen Cd, Zn, Cu; por medio de residuos de cisteínas, N-histidinas, carboxilatos de glutamato.



La *Rauwolfia serpentina* (planta mayor) produce péptidos acomplejantes con entidades [glutamato-cisteína]_n, donde n = 2, 3, ..., 11. Es un derivado de la glutatona e inducido por Cd⁺², Cu⁺², Hg⁺², Pb⁺² y Zn⁺². Esto ha sido observado también en otras plantas.

Sulfuro y selenuro . Un mecanismo en organismos fungi de desintoxicación es la producción de H₂S en exceso, alrededor y en la pared celular. Existe un antagonismo entre Se y los metales pesados, en especial con el Cd. El selenio tiene una propiedad protectora contra la toxicidad del cadmio e inhibe la destrucción por cadmio y sus efectos teratogénicos. La retención de cadmio y mercurio en los tejidos aumenta en presencia de selenio, por lo que hay una relación directa.

Cuerpo de inclusión de plomo Pb = LIB (Lead Inclusion Body). El cuerpo de inclusión de plomo (LIB, por sus siglas en inglés) es una estructura granular densa de células tubulares renales y hepáticas, cuyo centro es denso y por fuera están formados por una zona fibrilar. Las proteínas de estas estructuras LIB contienen altas concentraciones de ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, cisteína y triptofano. El complejo [Pb-LIB] puede quitarse *in vitro* por reacción con EDTA. Se ha sugerido que la formación de LIB sirve como un mecanismo protector contra el envenenamiento causado por plomo.

Conversión a formas excretables. Un organismo de una célula solitaria es de tamaño pequeño, por lo que, si una entidad química puede ser cambiada a una forma volátil, entonces puede difundirse fuera de la célula.

¹² Metalotioneína.

(VIII)
CO, NO, N₂, O₂
SU QUÍMICA
BIOINORGÁNICA



CO, N₂, NO, y O₂ – SU QUÍMICA BIOINORGÁNICA¹³

De entre estos cuatro compuestos, N₂ y O₂ están abundantemente disponibles en la atmósfera actual de la Tierra, mientras que el NO y el CO no. El O₂ es uno de los agentes más reactivos, mientras que el N₂ es el menos reactivo.

Muchos organismos utilizan el O₂ para metabolizar compuestos orgánicos, mientras algunos utilizan una gran cantidad de energía para convertir N₂ a su forma utilizable el amoníaco NH₃.

El NO y el CO son transitorios por sus reacciones. La naturaleza parece tomar ventaja de esas propiedades transitorias para utilizarlas (en pequeñas cantidades) como agentes comunicadores célula-célula.

Propiedades químicas básicas de CO, N₂, NO y O₂.

Estudiaremos las propiedades químicas de estos compuestos en términos de su tipo de enlace y sus reactividades.

Reactividad

Acidez-Basicidad

El orden de basicidad es: CN⁻ > CO > N₂ > NO⁺. El carácter de ácido podría ser más fuerte en NO⁺, por la carga positiva que posee.

Reducción

El N₂ puede sobrepasar 3 pasos de reducción de 2 electrones. La reducción del CO puede ser descrita formalmente como análoga al N₂. El oxígeno puede ser reducido por un electrón a superóxido, y después a peróxido (por otro electrón). La suma de otro electrón de peróxido puede romper el enlace O-O para formar O²⁻ y O⁻.

¹³ Ochiai, Ei-Ichiro CO, N₂, NO, and O₂-Their Bioinorganic Chemistry: Principles and Applications in Bioinorganic Chemistry-VIII *J. Chem. Educ.* 1996 73 130. (February 1996)



Enlace

El enlace en estas moléculas a través de estructura de Lewis se muestra en la siguiente figura:

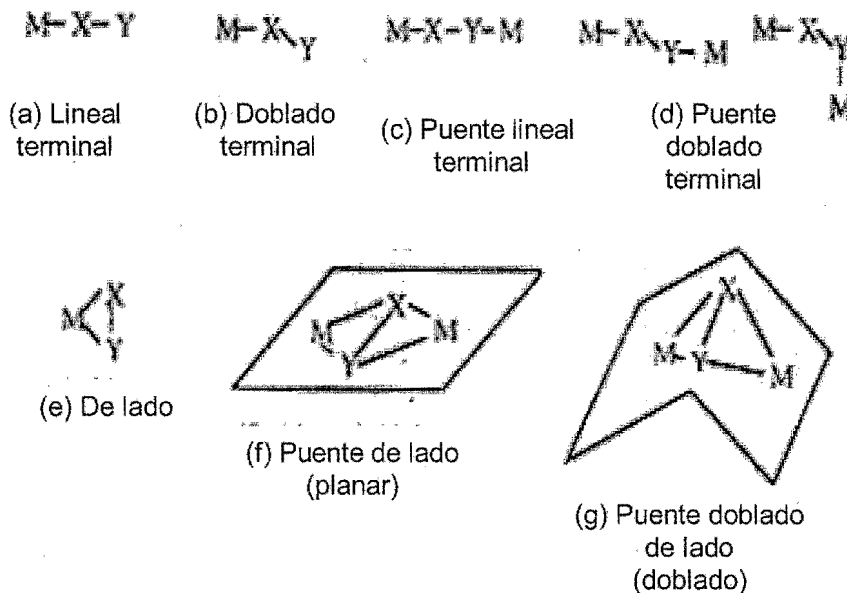
10 e's	11 e's	12 e's	13 e's	14 e's	16 e's
-1 :C≡N:(CN-)					
-1 +1 :C≡O:(CO)		-2.. .. :C=O: (H ₂ =O)		-3.. ..-1 :C-N: (H ₃ C-OH)	
-1 :N≡N:(N ₂)		-1.. ..-1 :N=N: (HN=NH)		-2.. ..-2 :N-N: (H ₂ N-NH ₂)	..-3 2:N: .. (NH ₃)
+1 :N≡O:(NO ⁺)	. :N≡O:	-1.. .. :N=O: (NO ⁻)	-1. :O=O: (Super óxido)	-1.. ..-1 :O-O: (Peróxido)	..-2 2:O: .. (H ₂ O)
	 :O=O: (Triplete)			
	 :C=O: (Singulete)			

Figura 12.- Estructuras de Lewis para diferentes moléculas.

**Coordinación de metales de transición.**

Estos compuestos como los ligantes se unen a metales de transición de varias formas como se muestra en la figura 14.

Figura 14.- Posibles modos de unión de un a molécula X-Y a un metal o metales.



Con nitrógeno N_2 los metales tienen que ser en general de un estado de oxidación menor y/o tener que ser suaves para unirse al dinitrógeno.

 NO^+

NO^+ se une a un metal de transición en dos modos diferentes: uniéndose a $Fe(III)$ -hemo, donde CO y O_2 no pueden producir $Fe(II) - NO^+$. El segundo modo daría lugar a la formación de $Fe(III)-NO^-$.

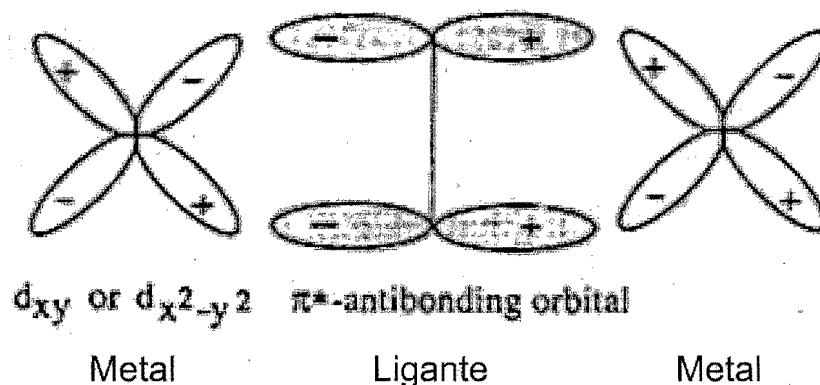
 O_2

Se cree que el enlace de O_2 a un $Fe(II)$ -hemoglobina es de esta manera: $Fe(III)O_2^-$. Se dice que el hierro cambia a un estado de bajo espín y se acopla anti-ferromagnéticamente con el electrón desapareado del O_2^- para lograr el diamagnetismo de la oxihemoglobina. También se conocen complejos de cobalto de este tipo.



Otro tipo de unión fue descubierto recientemente para la oxihemocianina. La hemocianina es un acarreador de oxígeno que contiene cobre, y está presente en crustáceos y otros organismos. El primer estudio del modelo de este compuesto sugirió que la oxihemocianina (al igual que la oxitirosinasa) toma la forma F descrita en la figura 14 y esto se verifica para la misma oxihemocianina lo que se esquematiza en la figura 15

Figura 15.- Orbital molecular de un enlace de modo metal- ligante-metal



Bioquímica de los compuestos


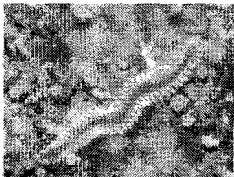

Bioquímica del O_2

La bioquímica del O_2 y sus compuestos ha sido estudiada en muchos documentos. Aquí sólo trataremos los aspectos más importantes:

El bio-almacenamiento y transporte del O_2 :

Una amplia variedad de almacenamiento del O_2 y transporte (acarreamiento) de proteínas están presentes en los sistemas biológicos y están basados tanto en hierro como en cobre.



		Proteínas	
		Cobre	Hierro
Ser humano			Hemoglobina, Mioglobina.
Gusanos de mar			Hemeritrina
Crustáceos		Hemocianina	

Las reacciones bioquímicas del oxígeno y sus derivados.

El sistema citocromo C oxidasa en la mitocondria media la transferencia de cuatro electrones a una molécula de oxígeno. Esto involucra 4 centros de transferencia de electrones, un citocromo a, un citocromo a₃ y 2 átomos de cobre. Se cree que el O₂ puede unirse a través del Fe(II) del citocromo a₃ y uno de los átomos de cobre Cu(I), reduciéndolo a peróxido. Una transferencia posterior de dos electrones vía citocromo a y otro cobre Cu(I) completa la reducción.

La mono-oxigenación por sistemas citocromo P₄₅₀ es descrita en la siguiente ecuación:



Otro tipo de mono-oxigenación se lleva a cabo por metano mono-oxigenasa. El sitio activo consiste en un par de átomos de hierro no-hemo en esta mono-oxigenasa.



Las dioxigenasas contienen típicamente un Fe(III) ó Fe(II) mononuclear no-hemo como la entidad activa única. Las enzimas insertan los dos átomos de oxígeno del dioxígeno en un sustrato.

Bioquímica del N₂:

La bioquímica más importante del N₂ es su reducción a NH₃. La reacción $N_2 + 3H_2 \rightarrow 2NH_3$ es ligeramente exotérmica (-92KJ, o bien -46KJ/mol de NH₃).

El hierro metálico es el mejor catalizador de la síntesis de amoníaco, debido a las más bajas barreras energéticas para los encuentros de las moléculas de hierro en los pasos de la reacción. El molibdeno también puede ser adecuado, en tanto se lleve a cabo la formación de nitruro. Se sugiere que las nitrogenasas primitivas pudieron haberse creado de una asociación de un mineral FeS y otro conteniendo MoO₄²⁻.

Bioquímica del NO

Como se sugiere anteriormente el NO puede agruparse a un número de elementos de transición, particularmente al hierro Fe. Las funciones fisiológicas del NO parecen estar basados en esta propiedad. Las formas fisiológicas del NO están esencialmente divididas en 3:

- Una diseñada para matar microorganismos invasores.
- Otra es para actuar como regulador (mensajero primario) de la presión de la sangre.
- Tercera involucra al NO en el proceso de la potenciación a largo plazo (LTP) de aprendizaje.

El óxido nítrico¹⁴ es un verdadero héroe en muchas otras circunstancias de sobra conocidas. Por ejemplo, en la síntesis de importantes sustancias químicas como ácido nítrico, fertilizantes y explosivos. También es la materia prima de los nitritos (de sodio y potasio) que se usan como conservadores en carnes tales como el tocino, la salchicha y el jamón. Esto es debido a que inhiben el crecimiento de las bacterias que causan cierto tipo de intoxicación como en el caso del botulismo. Pero una de sus facetas apenas descubierta recientemente es su papel como mensajero celular. Hay alguna evidencia de que el óxido nítrico es una pieza clave en el almacenaje de la

¹⁴ <http://members.tripod.com/plinios/no.el.htm>



memoria en el cerebro. Todas las señales nerviosas se transmiten a través de un proceso llamado sinapsis. En este proceso cada neurona envía a la siguiente unas sustancias llamadas neurotransmisores. En el caso de la memoria, existe la hipótesis de que la segunda neurona envía de regreso un mensajero que le dice a la primera que aumente el envío de neurotransmisores. Se sugiere que ese mensajero es la pequeña y bizarra molécula de óxido nítrico.

Otro proceso en el que el NO funciona como mensajero es en la vasodilatación y específicamente en la erección del pene. Mientras las parejas intercambian miradas y sonrisas seductoras, los nervios liberan neurotransmisores como la prostaglandina, la acetilcolina y otros que a su vez generan óxido nítrico. Así, mientras la pareja pasa de las miradas y las sonrisas a las caricias y los besos, el NO se disuelve entre los músculos suaves del órgano sexual masculino. Luego, este gas despierta a la enzima guanilato ciclasa. La que activada, acelera la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMP-c). Éste se encarga de eliminar el calcio libre. La salida del calcio provoca que se relaje el músculo. Es la tensión del músculo lo que impide que la sangre fluya. Contrariamente a lo que podría pensarse, es al relajarse el músculo que se permite que la sangre fluya causando la erección. La erección termina cuando una enzima, la fosfodiesterasa, degrada al GMP-c haciendo que el calcio regrese a su lugar tensionando al músculo de nueva cuenta. El sildenafil, el principio activo del Viagra, inhibe la acción de esta enzima logrando de este modo curar la disfunción eréctil.

Bioquímica de CO

La toxicidad del CO es bien conocida. Éste se adhiere al Fe(II)-hemo de la citocromo oxidasa o hemoglobina y bloquea la respiración, y lo hace mucho más fuertemente que el O₂.

El CO es producido *in vivo* por degradación oxidativa de hemo-porfirina. Se distribuye en el cerebro mediante, la que es esencialmente idéntica a aquélla del m-RNA para guanilil ciclasa. El cinc de protoporfirina-IX es un inhibidor selectivo de la hemo oxigenasa y ha sido mostrado que disminuye el GMP endógeno.

Ciertos hallazgos sugieren que el CO puede funcionar como un neurotransmisor tal como el NO. Se cree que el CO ligado al componente hemo de guanilil ciclasa causa este efecto.

(IX)
LA MANIFESTACIÓN DE
PRESIÓN EVOLUTIVA EN
LA QUÍMICA
BIOINORGÁNICA



LA MANIFESTACIÓN DE LA PRESIÓN EVOLUTIVA EN LA QUÍMICA DE BIOINORGÁNICA ¹⁵

La evolución de un organismo es resultante de 2 manifestaciones de presión evolutiva: la primera es debida a la creación de un nuevo tipo de proteína que puede corresponder a una especiación; relacionado a éste se encuentra el linaje (la filogenia) de proteínas. La segunda se debe a un tipo de radiación adaptable de biomoléculas, mismo que involucra la comprensión en la manera que una biomolécula se adapta a un nicho específico.

Genealogía de las proteínas

Es difícil identificar los precursores para hemoritrina y hemocianina. Como fue primeramente sugerido por Neiland, un posible precursor de hemoritrina es la subunidad R₂ ribonucleótido reductasa dependiente de Fe ribonucleótido consistente de 2 subunidades, R₁ y R₂.

Es bien conocido que los contenedores de cobre tirosinasa y hemocianina tienen composiciones aminoácidas similares y propiedades espectrales similares, y ambas pueden envolver dioxígeno. Sin embargo, sus biofunciones no son las mismas. La hemocianina unida a O₂ se encuentra en arañas, moluscos, pulpos y artrópodos. Por otro lado, la tirosinasa cataliza las reacciones de monooxigenación y es posible encontrarla en algunos hongos y tejidos animales.

Adaptaciones de biofunciones

Existe un gran número de proteínas llamadas proteínas hemo que contienen básicamente la entidad funcional "hierro-porfirina", conocida también como grupo "hemo".

Proteínas de transferencia de electrones del tipo de Fe-S.

Las proteínas Fe-S como agentes de transferencia están involucradas principalmente en 2 sistemas importantes de transferencia de electrones, aquéllos de la mitocondria y del cloroplasto. Otras proteínas que transfieren electrones son parte de oxidoreductasas dependientes de adenin flavin dinucleótido.

¹⁵ Ochiai, Ei-Chiro The Manifestation of Evolutionary Pressure in Bioinorganic Chemistry: Principles and



Proteínas contenedoras de molibdeno (Mo)

La ferredoxina, proteína tipo Fe-S del sistema fotosintético, acepta electrones de la clorofila ionizada y los transfiere a la forma oxidada de NADP. El potencial de reducción del sistema de clorofila ionizada se estima que es de alrededor de +0.6 V y el de NADP es de -0.3 V. Aunque las ferredoxinas deben de tener potenciales de reducción en el intervalo de -0.3 a -0.6 V. En ferredoxinas tanto de plantas como de bacterias se han encontrado valores de reducción de -0.4V.

Se postuló que el mineral que contiene FeS pudo haber servido como un agente potencial de reducción de transferencia de electrones en sistemas primitivos, desde el potencial de reducción de $\text{Fe}_2\text{S}_3/\text{FeS}$ es - 0.7 V

Una poliferredoxina recientemente descubierta que contiene Fe_4S_4 puede representar una forma temprana de ferredoxina.

Se encontró que en organismos más avanzados con una o dos unidades Fe_4S_4 les era suficiente; y posteriormente, que organismos eucarióticos con una unidad Fe_2S_2 bastaba.

Otras proteínas del tipo Aconitasa Fe-S y algunas moléculas relacionadas

La aconitasa cataliza la conversión de citrato a isocitrato en el ciclo de Krebs y se encuentra mayormente en la mitocondria y en el citosol (llamada aconitasa citosólica). El sitio activo en ambas enzimas resulta ser un grupo de Fe-S. El hierro es tan viable como el Zn para utilizarse en mitocondria, pero ningún otro ion metálico que forme una estructura octaédrica es realmente viable.

Proteínas que contienen grupo Hemo. Variación del potencial de reducción.

Un gran número de proteínas contiene grupos hemo, los roles que pueden ocupar son como proteínas contenedoras de grupo hemo (citodromas), involucradas en el proceso de transferencia de electrones, hemoglobulina, mioglobulina y otras que participan en reacciones reversibles, aunque funcionan como acarreadoras de oxígeno O_2 proteínas mono-oxigenasas dependientes de citocromo P-450 y la catalasa que descompone el agua oxigenada.



La modificación de los sustituyentes periféricos afecta el potencial de reducción. En general, los grupos de electrones, o grupos con dobles enlaces conjugados (como el grupo vinil) en las posiciones periféricas tienden a estabilizar los bajos estados de oxidación, y de ahí que se eleva el potencial de reducción.

Sin embargo, otros factores también influyen en el potencial, como se observa en el intervalo más ancho de valores de potenciales para los grupos hemo, aún aquellos que tienen el mismo tipo de porfirina. El potencial de reducción de una proteína tipo hemo se puede modular mediante los siguientes factores:

- Las ligaduras axiales en el quinto y sexto sitios de coordinación;
- la alineación de las ligaduras axiales, que puede ser con el eje o fuera del eje
- la locación del átomo del hierro
- el residuo del aminoácido alrededor del grupo hemo, da lugar a un ambiente hidrofóbico o hidrofílico.

Las ligaduras cargadas negativamente envuelven más fuertemente a un metal en su más alto estado de oxidación; sin embargo decrece el potencial de reducción. Una ligadura neutra, por otro lado, no afecta significativamente el potencial de reducción. El bajo potencial de reducción del citocromo se debe a su quinta unión a un S de una cisteína residual.

En un ambiente hidrofílico circundan moléculas de agua y esto podría tener un efecto estabilizador de entidades más polares, mientras que, un ambiente hidrofóbico favorecerá especies mucho menos polares.

Los organismos han usado éstas modificaciones proteicas para ajustar su potencial de reducción para caber en las necesidades específicas. Los citocromos involucrados en la transferencia de electrones necesitan envolver una molécula, y de ahí que son usualmente hexacoordinados y de bajo spín. En este estado, el grupo hemo incurrirá en un cambio conformacional mínimo ante la oxidación o reducción. Esto facilitará la transferencia de electrones.

Catalasa, peroxidasa y citocromo P-450

El uso de una proteína estructural afecta la especificidad del sustrato y por ende la naturaleza de la actividad enzimática.

DISCUSIÓN



DISCUSIÓN

Los artículos de Ochiai se refieren a temas sumamente complejos donde muchos factores actúan simultáneamente: ¿Por qué el hierro y no el cobre en los diferentes momentos de la historia de nuestro planeta?, ¿Por qué el cinc es tan especial?, ¿Cómo los organismos han aprovechado el calcio y el silicio para protegerse?, ¿qué relación tienen los metales y los radicales libres? ¿Por qué son tóxicos los metales pesados? ¿En qué consiste la bioinorgánica de CO, N₂, NO y O₂? y finalmente, ¿qué relación tiene la presión evolutiva en la química bioinorgánica?

La diversidad de los temas, su complejidad y la enorme dificultad teórica para comprenderlos harían creer que hablar de ellos, en unas cuantas páginas y con el nivel de explicación y de racionalidad que muestra Ochiai, tendría que ser una empresa imposible.

Entonces, ¿cómo fue que lo pudo hacer? La clave son las 4 reglas que propone. Toda esa enorme diversidad y complejidad la reduce a 4 reglas simples. Y a partir de ahí rehace la bioinorgánica. Y a partir de ahí puede rehacer cualquier tema relacionado con la bioquímica.

En este sentido, la idea es aplicable tanto a la educación como a la divulgación. En el primer caso, el de la educación, las 4 reglas representan el criterio que tienen que adquirir los alumnos. No se trata de que el alumno pueda recordar y repetir todas las cifras y datos que ha generado la investigación en Bioinorgánica sino que reconozca, entienda y pueda aplicar el criterio de las 4 reglas básicas. En el segundo caso, el de la divulgación, las 4 reglas son el faro que dirige el ejercicio de escribir sobre bioinorgánica. Aquí, hay una mayor libertad. Se puede hablar de todo. Pero el cauce lo determinan los 4 principios propuestos por Ochiai.

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

- 1) Los principios básicos de la química bioinorgánica es un método para analizar y comprender los fenómenos bioquímicos inorgánicos.
- 2) Este método tiene un potencial importante para la enseñanza como método didáctico.
- 3) Es útil divulgar la química bioinorgánica mediante un método sencillo como el de las 4 Reglas básicas de la química bioinorgánica, de modo que interese y facilite su comprensión.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- I Ochiai, Ei-Ichiro. Principles in bioinorganic chemistry. Basic inorganic exercises. *J. Chem. Educ.* 1978 55 631.
- II Ochiai, Ei-Ichiro. Iron versus copper, II: Principles and applications in bioinorganic chemistry. *J. Chem. Educ.* 1986 63 942.
- III Ochiai, Ei-Ichiro. Uniqueness of zinc as a bioelement: Principles and applications in bioinorganic chemistry III. *J. Chem. Educ.* 1988 65 943.
- IV Ochiai, Ei-Ichiro. Why calcium? Principles and applications in bioorganic chemistry-IV. *J. Chem. Educ.* 1991 68 10.
- V Ochiai, Ei-Ichiro. Biomineralization: Principles and applications in bioinorganic chemistry-V. *J. Chem. Educ.* 1991 68 627.
- VI Ochiai, Ei-Ichiro. Free radicals and metals in biology: Principles and applications in bioinorganic chemistry-VI. *J. Chem. Educ.* 1993 70 128
- VII Ochiai, Ei-Ichiro. Toxicity of Heavy Metals and Biological Defense: Principles and Applications in Bioinorganic Chemistry-VII. *J. Chem. Educ.* 1995 72 479.
- VIII Ochiai, Ei-Ichiro CO, N₂, NO, and O₂--Their Bioinorganic Chemistry: Principles and Applications in Bioinorganic Chemistry--VIII *J. Chem. Educ.* 1996 73 130. (February 1996)
- IX Ochiai, Ei-Chiro The Manifestation of Evolutionary Pressure in Bioinorganic Chemistry: Principles and Applications in Bioinorganic Chemistry-IX *J. Chem. Educ.* 1997 74 348. (March 1997)
- X Ochiai, Ei-Ichiro Electron Transports in Proteins and DNA's: Principles and Applications in Bioinorganic Chemistry-X *J. Chem. Educ.* 1997 74 600. (May 1997)
- XI Ochiai, Ei-Ichiro Global Metabolism of Elements: Principles and Applications in Bioinorganic Chemistry-XI *J. Chem. Educ.* 1997 74 926. (August 1997)
- XII Ochiai, Ei-Ichiro Inorganic Biochemistry, An Introduction; 2nd Edition (by J. A. Cowan) *J. Chem. Educ.* 1999 76 474. (April 1999)
- XIII Buckel W. Inorganic Chemistry in Marine Sediments. *Angewandte Chemie.* 2001. 40/8. p. 1417-1418